



TITLE:

Killer cell immunoglobulin-like receptor
2DL4 is expressed in and suppresses the cell
growth of Langerhans cell histiocytosis(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Takei, Yusuke

CITATION:

Takei, Yusuke. Killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL4 is expressed in and suppresses the cell growth of Langerhans cell histiocytosis. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20976>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	竹井 雄介
論文題目	Killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL4 is expressed in and suppresses the cell growth of Langerhans cell histiocytosis （Killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL4 はランゲルハンス細胞組織球症に発現し、その増殖を抑制する）		
（論文内容の要旨）			
<p>Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) 2DL4 はナチュラルキラー(NK)細胞の細胞膜上に発現し、その細胞機能を抑制する抑制性受容体の一種である。リガンドはヒト胎盤の栄養膜細胞に発現する HLA-G であり、NK 細胞上の KIR2DL4 と結合することでその機能を抑制し、母体の免疫系から胎児を保護している。NK 細胞以外では、KIR2DL4 はマスト細胞での発現が知られるが、その他の細胞種での発現は知られていない。スクリーニングを行い、KIR2DL4 がランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に発現することを見出し、その機能について解析を行った。LCH は主に小児の骨、軟部組織に発生する病変であるが、成人での発症や肝臓、脾臓、肺、造血器に生じる症例も報告されており、診断に難渋することも少なくない。確定診断には生検を行い、免疫染色で CD1a, Langerin (CD207) の発現を確認する必要がある。治療は、単一病変の場合は切除ないし経過観察を行い、多臓器にわたる病変の場合はビンブラスチンとステロイドを中心とした化学療法が行われている。</p> <p>LCH 臨床検体では 36 例中 27 例が陽性であり、年齢、性別、地域、病変の分布との相関は認められなかった。また、LCH には高い確率で BRAF に機能獲得型遺伝子変異がみられることが報告されているが、この遺伝子変異の有無と KIR2DL4 の発現との間にも有意な相関は認められなかった。</p> <p>ヒトランゲルハンス細胞株 ELD-1 および PRU-1 での検討では、前者は細胞質と細胞膜に、後者は細胞質のみに KIR2DL4 の発現を認めた。それぞれの細胞株を KIR2DL4 作動性抗体で刺激したところ、ELD-1 株では細胞増殖の抑制を示した。これと対照的に PRU-1 株ならびに KIR2DL4 をノックダウンした ELD-1 株では抗体の影響はみられなかった。</p> <p>ELD-1 株におけるシグナル伝達について調べたところ、extracellular signal-regulated kinases (ERKs) の恒常的な活性化（リン酸化）を認め、細胞増殖能を亢進していた。</p> <p>抗 KIR2DL4 作動性抗体を ELD-1 に投与したところ、Src homology region 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase (SHP) 2 のリン酸化を介して extracellular signal-regulated kinases (ERKs) のリン酸化が抑制され、ELD-1 の増殖を抑制することが判明した。</p> <p>本研究での検討により KIR2DL4 は CD1a, Langerin に続く新たな診断マーカーとして有用であるといえる。また、抗 KIR2DL4 作動性抗体を用いた LCH に対する抗体療法の可能性が示された。既存の抗体を利用することで臨床への早期応用が可能であり、また現行の治療と比較してより特異的に作用することから、副作用の軽減が期待できる。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) 2DL4 はナチュラルキラー(NK)細胞の細胞膜上に発現し、その細胞機能を抑制する抑制性受容体の一種である。スクリーニングにより KIR2DL4 がランゲルハンス細胞組織球症(LCH)にも発現することを見出したため、その機能について解析を行った。</p> <p>LCH 臨床検体では 36 例中 27 例が陽性であり、年齢、性別、地域、病変の分布との相関は認められなかった。また、LCH には高い確率で BRAF に機能獲得型遺伝子変異がみられることが報告されているが、この遺伝子変異の有無と KIR2DL4 の発現との間にも有意な相関は認められなかった。</p> <p>ヒトランゲルハンス細胞株 ELD-1 を KIR2DL4 作動性抗体で刺激したところ、細胞増殖が抑制された。</p> <p>シグナル伝達について調べたところ、extracellular signal-regulated kinases (ERKs) の恒常的な活性化（リン酸化）を認め、細胞増殖能を亢進していた。</p> <p>抗 KIR2DL4 作動性抗体を ELD-1 に投与したところ、Src homology region 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase (SHP) 2 のリン酸化を介して extracellular signal-regulated kinases (ERKs) のリン酸化が抑制され、ELD-1 の増殖を抑制することが判明した。</p> <p>本研究での検討により KIR2DL4 は CD1a, Langerin に続く新たな診断マーカーとして有用であるといえる。また、抗 KIR2DL4 作動性抗体を用いた LCH に対する抗体療法の可能性が示された。既存の抗体を利用することで臨床への早期応用が可能であり、また現行の治療と比較してより特異的に作用することから、副作用の軽減が期待できる。</p> <p>以上の研究はランゲルハンス細胞組織球症の増殖プロセスの解明に貢献し病理診断学に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成30年1月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降